

원발성 식도 미만성 거대 B세포 림프종 2예: 치료와 문헌적 고찰

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김지혜 · 정윤화 · 우인숙 · 한치화 · 서민우 · 유상훈 · 하소영

Two Cases of Primary Esophageal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Therapeutic Considerations and a Literature Review

Ji hye Kim, Yun hwa Jung, In Sook Woo, Chi wha Han, Min woo Seo, Sang hoon Yoo, and So young Ha

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Primary esophageal lymphoma is very rare, and most reported cases are histologically mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Therefore, the principle treatment strategy for primary esophageal lymphoma focuses on local treatments, such as endoscopic mucosal resection or radiation therapy, but systemic chemotherapy plays the central role in the treatment of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). Generally, standard treatment for DLBCL is six or three cycles of R-CHOP chemotherapy followed by involved field radiation therapy according to stage. However, the optimal treatment strategy for primary esophageal DLBCL, and the role of additional radiation is not settled, due to a paucity of cases. Moreover, the clinical characteristics related to the etiology and natural course are also unknown. Here, we present two cases of primary esophageal DLBCL with a literature review. (Korean J Med 2015;88:224-230)

Keywords: Esophagus; Diffuse large-cell lymphoma

서 론

원발성 식도 림프종은 위장관 림프종에서 차지하는 비율이 1% 미만으로 매우 드물며 보고된 증례들은 대부분 조직학적으로 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종이었다. 따라서 치료도 내시경적 점막절제술이나 수술적 절

제, 방사선 치료 등 국소적 치료를 시행한 경우가 대부분이었다. 그러나 원발성 식도 미만성 거대 B세포 림프종의 경우는 조직학적 특성상 전신 항암 치료를 근간으로 하며 추가적인 방사선 치료 방침은 증례의 희소성으로 인해 정립되지 않은 상태이다. 본고의 두 증례는 내시경 조직 검사에서 원발성 식도 미만성 거대 B세포 림프종으로 진단되어 한 증례

Received: 2014. 1. 27

Revised: 2014. 3. 28

Accepted: 2014. 5. 27

Correspondence to Chi Wha Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-2428, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: cwahan@unitel.co.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 경우 여섯 차례의 전신 항암 치료를 마친 후 경과관찰 중이며 또 한 증례는 세 차례의 전신 항암 치료 후 공고 목적의 방사선 치료를 통해 완전 관해를 보인 경우로 이를 문헌 고찰과 함께 기술하고자 한다.

증례

증례 1

66세 남자가 건강 검진을 위해 내원했다. 환자는 만성 B형 바이러스성 간염으로 인한 간경변증으로 항바이러스제를 복용 중이었고 두 달간 약 3 kg의 체중 감소가 있었다. 내원 당시 증상 호소는 없었으며 활력 징후는 혈압 100/70 mmHg, 맥박수 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.1℃였다. 환자는 만져지는 경부 림프절은 없었으며 복부 종괴나 비종대, 압통도 없었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,150/mm³, 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판 299,000/mm³였다. 혈청 생화학 검사에서 총 단백 8.4 g/dL, 알부민 4.88 g/dL, 총 빌리루빈 0.68 mg/dL, AST 19 IU/L, ALT 13 IU/L, alkaline phosphatase 273 IU/L, LDH 399 IU/L였다. 혈액응고 검사에서 prothrombin time 65.5%, 면역학적 검사에서 HBsAg 양성, HBsAb 음성, HCV antibody 음성을 보였으며 요 검사는 정상 범위였다. 내원 다음날 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 위-식도 접합부에 경계가

불분명하고 백색 삼출물에 미세한 착색을 동반한 1.0 cm 크기의 궤양성 병변이 보였으며(Fig. 1A), 위 체부에 위축성 위염 소견이 관찰되었고 십이지장에 특이소견은 없었다. 식도의 궤양성 병변에서 시행한 조직 검사 결과 전반적인 림프구의 침윤소견을 보였고 면역조직화학 검사에서 CD20, CD79a, MUM-1, PAX-5, Bcl2에서 양성, CD3, Bcl6에서는 음성을 보였다(Fig. 2). 병기 판정 및 치료를 위해 시행한 흉부 및 복부 전산화 단층촬영에서 림프절 종대나 전이는 보이지 않았으며 양전자 단층촬영에서 위-식도 접합부에 fluorodeoxyglucose (FDG) 섭취가 증가된 소견을 보였다(Fig. 3A). 환자는 검사 결과 미만성 거대 B세포 림프종 Ann-Arbor 병기 IE, Lugano 병기 I2로 진단받고 rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m², adriamycin 50 mg/m² day 1 and prednisone 40 mg/m² for 5 days (R-CHOP) 화학 요법을 3주기 시행하였다. 치료 시작 3개월 후 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 식도의 궤양성 병변은 크기 및 깊이가 감소하였으나 여전히 남아 있었고 양전자 단층촬영에서도 standardized uptake value max 값이 9.3에서 3.4로 약 61%의 감소가 확인되었으나 완전 관해는 이루어지지 않은 것으로 평가되어 R-CHOP 화학 요법을 3주기 더 시행하였다. 총 여섯 차례의 항암 치료 후 시행한 양전자 단층촬영에서도 여전히 FDG 섭취가 증가된 소견이 관찰되었고(Fig. 3B) 위

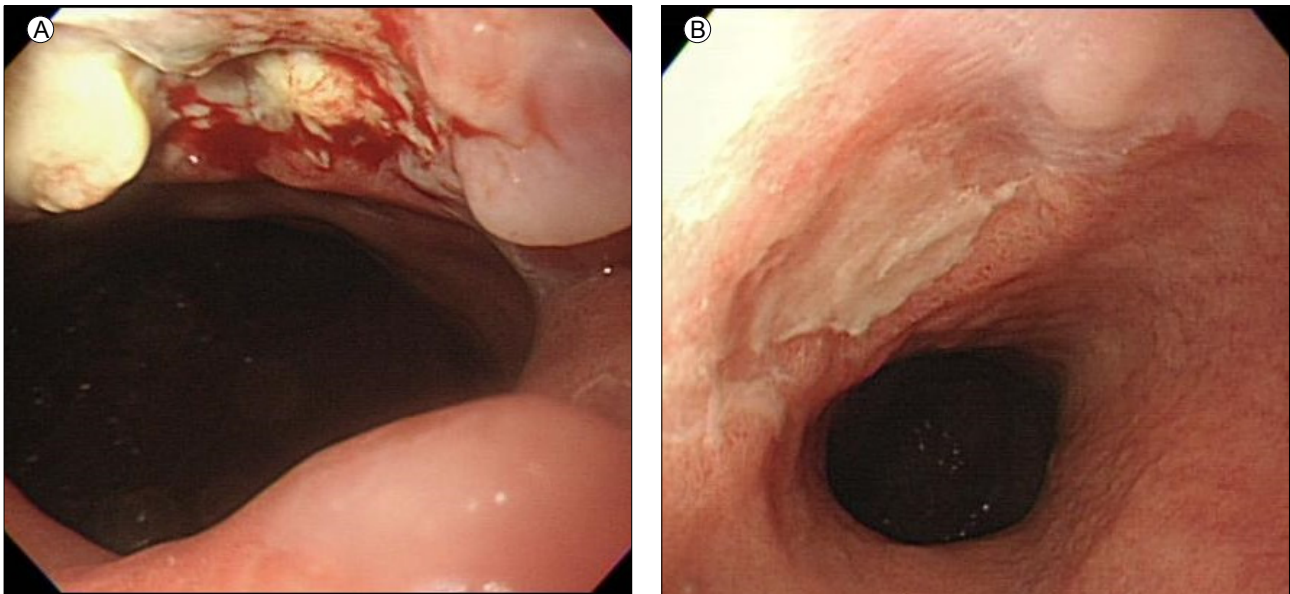


Figure 1. Endoscopic findings. (A) One cm sized ulcerative lesions with a whitish discharge and ill-defined margins appeared at the esophagogastric junction. (B) The lesions remained after chemotherapy.

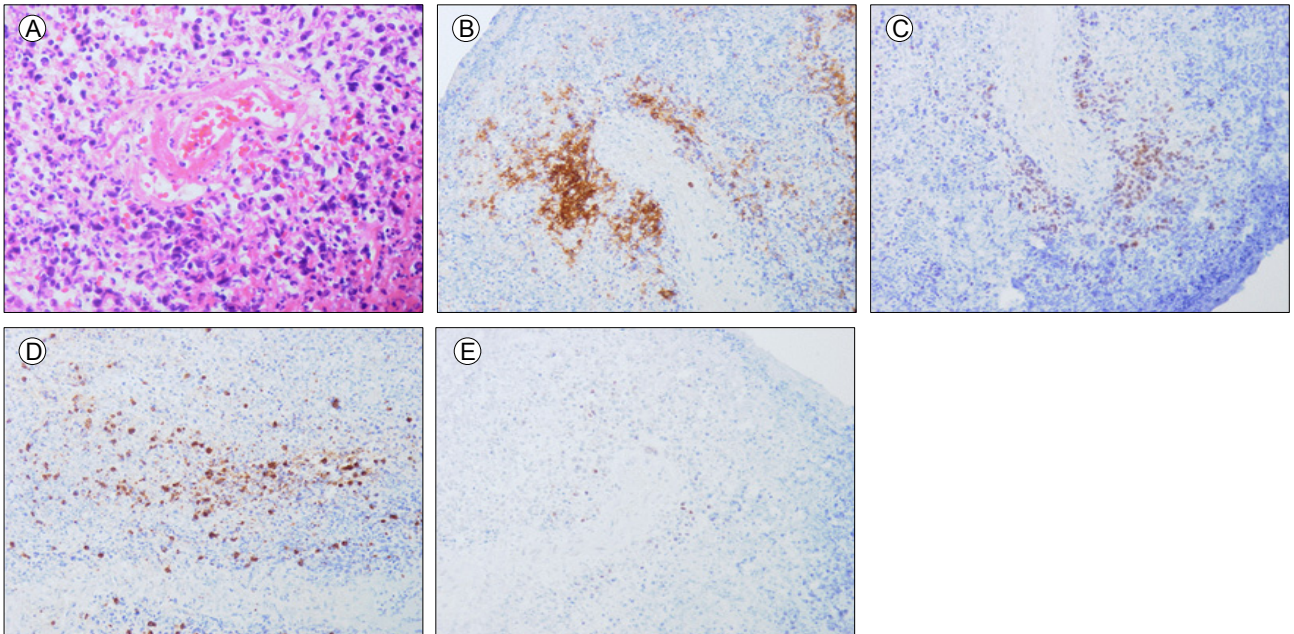


Figure 2. Microscopic findings and immunohistochemical staining. (A) Extensive lymphocytic infiltration is noted. (B, C) Immunohistochemistry shows that the tumor cells are positive for CD20 and MUM-1 respectively. (D) Immunohistochemistry shows that reactive cells stained CD3. (E) The results of immunostain show negative staining for Bcl6 (immunohistochemical stain, $\times 400$).

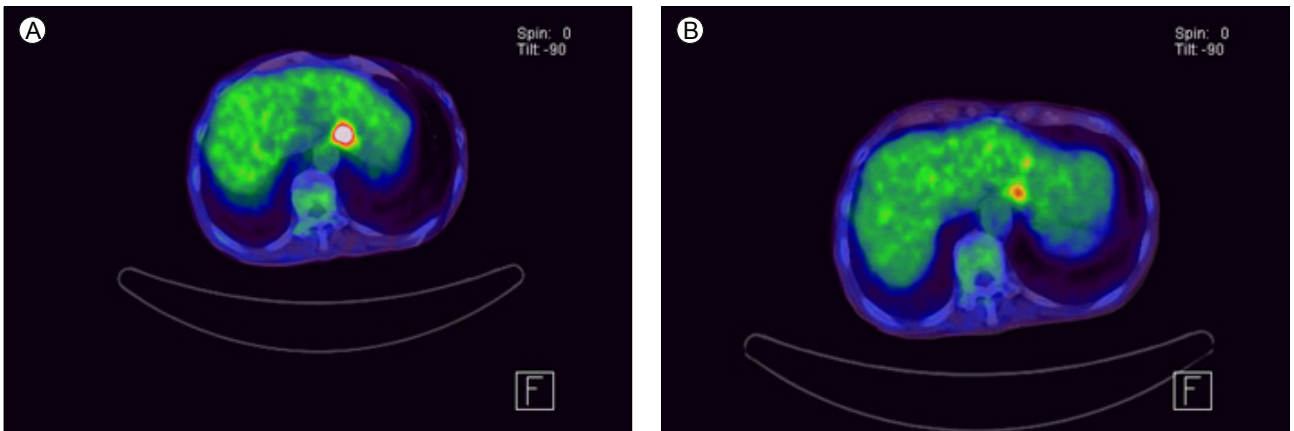


Figure 3. Positron emission tomography/computed tomography findings. (A) Hypermetabolic lesion (SUVmax, 9.3) is observed at the esophagogastric junction at baseline. (B) After treatment, the intensity of flurodeoxyglucose uptake decreased (SUVmax, 3.4), indicating a partial metabolic response. SUV, standardized uptake value.

내시경 검사에서 여전히 궤양성 병변이 남아있었으나(Fig. 1B) 조직 검사 소견에서 악성 림프종의 소견은 발견되지 않아 방사선 치료 없이 추적 관찰 중이다.

증례 2

41세 남자가 건강 검진을 위해 내원했다. 환자는 특이 병력이 없었고 증상 호소도 없었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압

112/70 mmHg, 맥박수 64회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C 였다. 환자는 만져지는 경부 림프절은 없었으며 복부 종괴나 비종대, 압통도 없었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 $4,220/\text{mm}^3$, 혈색소 14.6 g/dL, 혈소판 $194,000/\text{mm}^3$ 였다. 혈청 생화학 검사에서 총 단백 7.0 g/dL, 알부민 4.42 g/dL, 총 빌리루빈 0.48 mg/dL, AST 19 IU/L, ALT 27 IU/L, alkaline phosphatase 184 IU/L, LDH 292 IU/L였다. 혈액응고 검사에서 prothrombin time

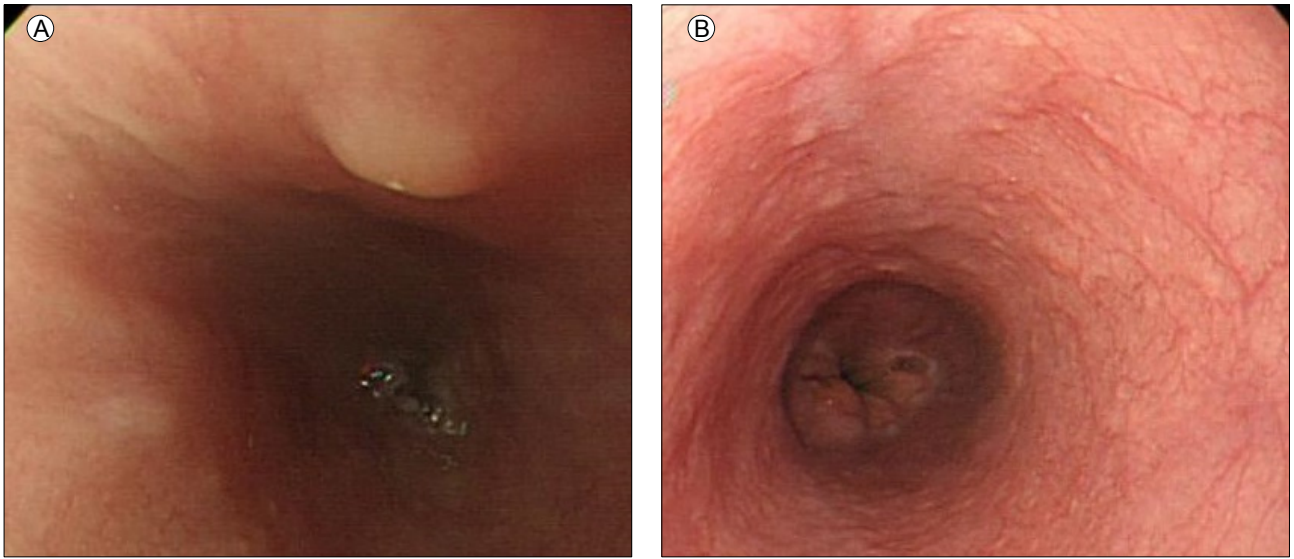


Figure 4. Endoscopic findings. (A) Ulcerative lesions (0.3 cm) covered with exudate. (B) The previous ulcerative lesion had healed completely 3 months after treatment.

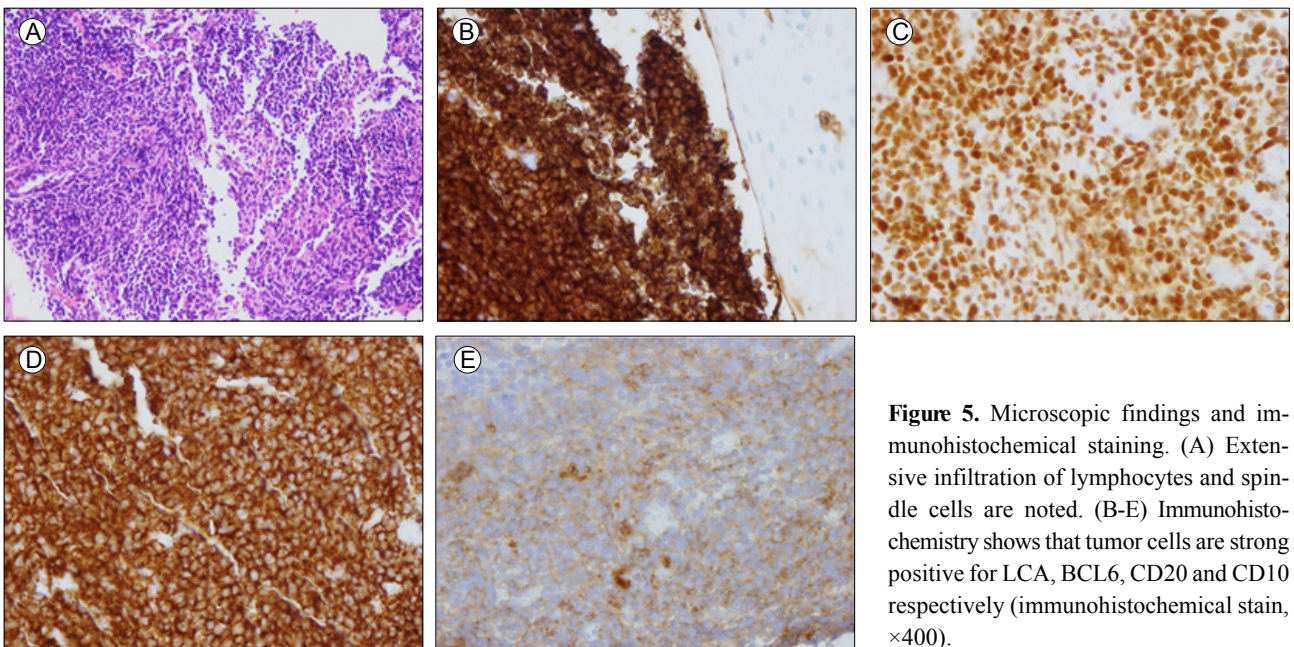


Figure 5. Microscopic findings and immunohistochemical staining. (A) Extensive infiltration of lymphocytes and spindle cells are noted. (B-E) Immunohistochemistry shows that tumor cells are strong positive for LCA, BCL6, CD20 and CD10 respectively (immunohistochemical stain, ×400).

92.3 %, 면역학적 검사에서 HBsAg 음성, HBsAb 양성, HCV antibody 음성이었으며 요 검사는 정상 범위였다. 내원 다음 날 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 절치하방 35 cm에 0.3 cm의 삼출물로 덮인 궤양성 병변이 보였으며(Fig. 4A), 위 체부에 점막성 미란 소견이 관찰되었고 십이지장에 특이 소견은 없었다. 식도 궤양 부위의 조직 검사 결과 림프구의 침윤과 방추형 세포(Fig. 5A)가 관찰되었고 면역조직화학 검

사에서는 LCA, Bcl6, CD79a, CD20, Bcl2, CD10 (Fig. 5B-E)에서 양성, CD23에서 약양성으로 follicular center cell origin의 미만성 거대 B세포 림프종으로 진단되었다. 병기 판정 및 치료를 위해 시행한 흉부 및 복부 전산화단층촬영에서 림프절 종대나 전이는 보이지 않았으며 양전자 단층촬영에서 식도 및 종격동 부위에 대사 향진된 부위는 관찰되지 않았다. 환자는 검사 결과 미만성 거대 B세포 림프종 Ann-Arbor 병

기 IE, Lugano 병기 II로 진단받고 R-CHOP 화학 요법을 3주기 시행하였다. 치료 시작 3개월 후 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 식도의 궤양성 병변은 정상 점막으로 호전되었으며(Fig 4B), 양전자 단층촬영에서도 FDG 섭취가 증가된 병변이 관찰되지 않아 완전 관해로 판단하여 최초 병변 부위에 국한하여 36 Gy 용량으로 공고 목적의 방사선 치료를 시행한 후 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

림프절 외 림프종의 발생은 위장관에서 가장 흔하며 그 빈도는 5-20% 정도로 몇몇 부검을 통한 연구에서는 그 빈도가 50%까지도 보고되고 있다. 그 중에서도 위가 가장 흔한 발생 부위이며(48-50%) 그 다음으로 소장(30-37%), 회장결장(12-13%)의 빈도로 발생한다[1]. 식도에서 발견되는 경우는 대부분 경부나 종격동 림프절로부터 직접 침윤되거나 위에서 발생한 림프종이 진행하며 침범하는 경우가 많다. 식도 원발성 림프종으로 진단되기 위해서는 Dawson's criteria에 의하면 종격동 및 말초 림프절은 정상이면서 주로 식도와 식도 주위 림프절만을 침범하며 간, 비장의 침범이 없이 정상 말초 혈액 소견을 갖는 경우로 정의하고 있는데 빈도가 매우 드물어 소화관에서 발생하는 림프종의 1% 미만인 것으로 알려져 있으며 대부분 증례 보고 형식으로만 발표되고 있다[2]. 특히 식도 원발성 미만성 거대 B세포 림프종의 경우 국내외의 증례 보고들을 살펴보면 인체 면역 결핍 바이러스 감염이나 만성적인 면역억제제를 사용하는 류마티스 환자, 장기 이식환자 같은 면역 저하 환자에서 호발하는 것으로 알려져 있으나 면역 저하 상태와 식도 림프종의 발생을 연관지어 설명할 수 있는 정확한 기전은 알려져 있지 않으며 C형 간염 바이러스나 Epstein Barr virus와의 관련성에 대해서는 아직 논란이 있다[3]. 임상양상은 점막하 종양 형태로 나타나거나 재발성의 식도 궤양 형태로 나타나는 경우가 있어 전산화단층촬영 등의 영상 검사에서 발견되지 않는 경우도 있으며 위 내시경 검사 및 내시경 초음파 검사가 진단에 중요한 역할을 한다. 치료적인 면에서 살펴보면, 조직학적으로 점막 관련 림프조직 종양(MALT lymphoma)이라면 위에서 발생한 경우 헬리코박터 파일로리 감염이 주요 병인으로서 인정되고 있으며 제균 치료가 관해 유도 요법으로 쓰이고 있으나 식도 원발성의 경우 헬리코박터 파일로리 감

염이 동반되지 않은 증례들이 많았고 치료에 있어서도 큰 역할을 하는 것으로 보이지 않으며 내시경적 점막절제술이나 수술적 절제, 방사선 치료 등의 국소적인 치료가 주된 역할을 하고 있다[4]. 그러나 미만성 거대 B세포 림프종의 경우에는 조직학적 특성상 식도에 국한된 병기의 경우라도 항암 치료를 근간으로 해야 할 것으로 판단되지만 적절한 횡수와 방사선 치료의 역할에 대해서는 정확하게 정해지지 않았다. 더욱이 위치 및 임상적 특성상 궤양 형태의 병변으로 나타나는 식도 림프종의 경우 방사선 치료로 인한 천공 및 출혈의 위험성, 식도 협착, 기관식도 누공, 식도암, 심장을 포함한 종격동의 방사선 관련 합병증 등의 발생 위험이 있어 치료의 계획에 신중을 기해야 할 것으로 생각된다. National Comprehensive Cancer Network 진료 지침에 따르면 미만성 거대 B세포 림프종은 1-2기의 병기이면서 크기가 크지 않은 경우(10 cm 미만) 유해 위험 요소(LDH 상승, 2기의 병기, 나이 > 60세, Eastern Cooperative Oncology Group 활동도 > 2)가 있으면 R-CHOP 화학 요법 3주기 후 추가 방사선 치료를 권유하며 크기가 크면(10 cm 이상) R-CHOP 화학 요법 6주기 후에 방사선 치료 추가 여부를 결정한다. 방사선 치료는 치료 범위에 따라 침범된 림프절이나 병변만을 표적으로 하는 involved-site radiotherapy (ISRT)와 침범된 부위 전체를 표적으로 하는 involved-field radiotherapy (IFRT)로 구분하며 ISRT의 경우는 일반적으로 항암 치료 및 수술을 시행하기 전 초기 의심 병변 부위만을 포함한다. 림프절 외 병변에 대한 방사선 조사 범위는 indolent disease에서는 해당 장기 전체가 방사선 치료의 고려 대상이지만 경우에 따라 장기의 침범 부위에만 국한하여 적절한 경계를 두고 방사선 조사를 시행하기도 하며 용량은 완전 관해 후의 공고 요법으로는 30-36 Gy를 조사하고, 부분 관해 밖에 얻지 못한 경우에는 40-50 Gy까지도 조사한다. 미만성 거대 B세포 림프종의 치료에서 R-CHOP 항암 치료 후의 방사선 치료의 임상적 의의에 대한 연구를 살펴보면 R-CHOP 화학 요법을 시행한 환자에서도 여전히 추가 방사선 요법이 전체 생존율과 무진행 생존율의 연장 효과가 있으며 전신 항암 치료의 횡수를 줄이는 효과를 통해 항암제 관련 합병증의 발생을 감소시켜 줄 수 있음을 보여주었다[5]. 다만 주된 연구 대상이 림프절에서 발생한 림프종으로 림프절 외 림프종에까지 확대하여 적용하기는 어려우며 최근에는 방사선 조사의 부작용을 줄이기 위해 재발의 위험성과 치료 효과에 큰 영향을 주지 않

는 범위에서 방사선 조사 범위를 줄이려는 노력을 하고 있음을 고려해야 할 것으로 생각된다[6]. 특히 복잡하게 주위 종격동의 림프절과 연관되어 있는 원발성 식도 림프종의 경우 주변 림프절을 어느 범위까지 포함시킬지 여부는 증례의 희소성으로 인해 전향적 연구나 통계적 자료를 바탕으로 한 공통된 의견이 없으며, 기존에 발표된 증례들에서도 전신 항암화학 치료 후 방사선 치료를 시행한 경우들이 보고되었으나 일부에서는 3주기의 R-CHOP 항암 치료 후에 방사선 치료를 시행하였고 다른 증례에서는 6주기의 R-CHOP 항암 치료 후에 방사선 치료를 시행하는 등 방사선 치료의 용량 및 범위와 그 근거에 대해서 명확하게 밝히지 않았다[7-8]. 다만 일본에서 발표된 한 증례 보고에 따르면 문헌고찰을 통해 일반적으로 방사선에 감수성을 보이는 점막 관련 림프조직 종양의 경우 20-40 Gy의 용량이 치료 용량으로 적절하다고 제시하였는데 그 근거로서 이전에 발표된 증례들에서도 30-36 Gy의 용량으로 대부분 완전 관해 반응을 얻었고 종격동 부위에 40 Gy 이상의 방사선은 후에 병발하게 될 합병증이 우려되므로 36 Gy 정도의 용량을 초기 병변에 국한하여 조사하는 것이 적절한 치료로 생각된다고 설명하였다[9]. 하지만 조직학적으로 좀 더 공격적인 성격을 보이는 미만성 거대 B 세포 림프종의 경우 치료에 요구되는 방사선 용량이 더 높을 것으로 예상된다. 실제로 위장관 원발성 림프종 중 가장 큰 비율을 차지하는 위의 경우를 살펴보면 위 원발성 미만성 거대 B세포 림프종의 경우 공고 목적의 경우에도 36-40 Gy의 용량이 사용되고 있으며 림프절에서 발생하는 미만성 거대 B세포 림프종의 경우에 비추어 볼 때 일차 치료나 부분 관해 후의 치료일 경우 더 높은 용량이 요구될 것으로 예상된다. 또한 2004년 발표된 위 원발성 미만성 거대 B세포 림프종 환자의 치료에 관한 대규모 연구에 따르면 항암 치료 단독 치료군과 외과적 치료 단독 치료군, 외과적 치료 후 공고 요법의 방사선을 40 Gy 시행한 군, 외과적 치료 후 보조 항암 치료를 시행한 군으로 구분하여 치료 효과와 치료 관련 합병증을 비교했을 때 항암 치료를 포함한 군이 그렇지 않은 군에 비해 전체 생존율에서 우세한 결과를 보여 주어 항암 치료가 위 원발성 미만성 거대 B세포 림프종의 치료에서 중요한 역할을 담당함을 보여 주었다. 반면 외과적 치료 단독 치료군과 외과적 치료 후 40 Gy의 공고 요법의 방사선 치료를 병용한 군 간에 무사고 생존율과 전체 생존율에 큰 차이가 없어 외과적 치료나 공고 목적의 방사선 치

료가 표준 치료로 이용되기에는 아직 무리가 있음을 보여 주었다[10]. 비록 이 연구에 포함되어 있지는 않지만 항암 치료에 추가하는 방사선 치료의 이점에 대해서도 아직까지 잘 고안된 전향적 연구가 없어 림프절 외 미만성 거대 B세포 림프종에서 방사선 치료의 역할은 정립되지 않은 상태이며 임상적 적용에 신중을 요한다. 본 증례에서도 3차 항암 치료 후 반응평가에서 완전 관해 반응을 보였던 한 예에서는 전신 항암 치료의 횟수를 줄일 목적으로 공고 요법의 방사선 치료를 36 Gy의 용량으로 시행했지만 부분 반응만을 보였던 다른 증례에서는 방사선 관련 합병증이 우려되는 종격동 부위에 40 Gy 이상의 치료 용량으로 방사선을 조사하기보다는 추가적인 항암 치료를 통해 완전 관해 반응을 얻은 후 좀 더 적은 용량을 요구하는 공고 목적의 방사선 치료가 적합할 것으로 생각되어 여섯 차례의 전신 항암 치료를 진행하였다. 그 밖에 치료 과정에서 고려해야 할 사항으로 positron emission tomography를 이용해 치료 반응을 평가하는 경우 궤양의 반흔 및 그로 인한 염증 반응이나 위장관 자체의 생리적 작용으로 인해 FDG 섭취가 상승되는 경우 완전 관해 여부를 평가하는 데 어려움이 있을 수 있어 주의를 요한다. 또한 그러한 경우 잔여 병변 유무의 평가를 위해서는 반드시 추적 내시경을 통한 조직 검사가 중요할 것으로 생각된다.

위장관 림프절 외 미만성 거대 B세포 림프종이 드물게 발생하기는 하나 최근 장기 이식 환자나 면역억제 치료를 받는 자가 면역 질환 환자가 많아지고 있으며 내시경 검사의 대중화로 조기 진단되는 경우가 많아지고 있어 앞으로 유병률은 증가할 것으로 예측된다. 따라서 보다 체계화된 진단 및 치료의 정립을 위해 논의가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

원발성 식도 림프종은 매우 드물며 증례 형식으로 보고된 경우도 대부분 조직학적으로 MALT 림프종이었다. 따라서 치료도 내시경적 점막절제술이나 수술적 절제, 드물게는 방사선 치료 등 국소적 치료를 시행하는 것으로 알려져 있으나 원발성 식도 미만성 거대 B세포 림프종의 경우는 조직학적 특성상 항암 치료를 근간으로 한다. 두 증례는 내시경 조직 검사에서 원발성 식도 미만성 거대 B세포 림프종으로 진단되어 한 증례의 경우 현재 6차 항암 치료 후 경과관찰 중이며, 또 한 증례는 세 차례 항암 치료 후 보조적 방사선 치

료를 통해 완전 관해를 보인 경우로 원발성 식도 림프종에 대해 추후 조기 진단 및 치료 방법에 관한 논의를 통해 예후 개선을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어: 식도; 미만성 거대 세포 림프종

REFERENCES

1. Howell JM, Auer-Grzesiak I, Zhang J, Andrews CN, Stewart D, Urbanski SJ. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non Hodgkin lymphoma in a North American population. *Can J Gastroenterol* 2012;26:452-456.
2. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; 49:80-89.
3. Golio M, McGrath K. Primary lymphoma of the esophagus in a chronically immunosuppressed patient with hepatitis C infection: case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 2001;321:203-205.
4. Kudo K, Ota M, Narumiya K, Shirai Y, Ohki T, Yamamoto M. Primary esophageal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated by endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2014;26:478-481.
5. Campbell BA. The role of radiation therapy in the treatment of stage I-II diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8:236-242.
6. Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, Morris WJ, Pickles T, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: involved-field versus involved-node radiotherapy. *Cancer* 2012;118:4156-4165.
7. Sabljak P, Stojakov D, Bjelovic M, et al. Primary esophageal diffuse large B cell lymphoma: report of a case. *Surg Today* 2008;38:647-650.
8. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary esophageal lymphoma in immunocompetent patients: two case reports and literature review. *World J Radiol* 2010;28:334-338.
9. Kishi K, Maeda H, Nakamura Y, Shirai S, Sato M. Radiotherapy for mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the esophagus: a case report with a diagnostic and therapeutic discussion. *Int J Clin Oncol* 2012;17:174-180.
10. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004;240:44-50.